



Title	Enhancement by interleukin-1 beta of gastric carcinogenesis induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in Wistar rats : a possible mechanism for Helicobacter pylori-associated gastric carcinogenesis
Author(s)	上堂, 文也
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/44706
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名 ^{うえ}上 ^{どう}堂 ^{のり}文 ^や也

博士の専攻分野の名称 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 第 18861 号

学 位 授 与 年 月 日 平成 16 年 3 月 25 日

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第 4 条第 2 項該当

学 位 論 文 名 Enhancement by interleukin-1 beta of gastric carcinogenesis induced by *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine in Wistar rats : a possible mechanism for *Helicobacter pylori*-associated gastric carcinogenesis
(*N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine 投与ラットにおけるインターロイキン 1 β の胃発癌促進効果 : *Helicobacter pylori* による胃発癌メカニズムの解明)

論 文 審 査 委 員 (主査)

教 授 金 倉 譲

(副査)

教 授 門 田 守 人 教 授 青 笹 克 之

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

Helicobacter pylori (*Hp*) 感染は胃癌の発生に密接に関与していることが知られているが、その感染から発癌に到る機序は未だ充分には解明されていない。*Hp* 感染により胃粘膜で高度の炎症細胞浸潤が認められ、これにともない種々の炎症性サイトカインが産生されることが報告されており、これが発癌の要因のひとつと考えられている。本研究では、*Hp* 感染により胃粘膜内で産生される炎症性サイトカインのひとつである Interleukin-1 beta (IL-1 β) の胃発癌に対する影響を実験動物を用いて検討した。

〔方 法〕

Wistar 系雄性ラット 60 匹に *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine 20 μ g/ml を 25 週間経口投与後、無作為に 3 群に分け、第 1 群には生理食塩水を、第 2 群、第 3 群には IL-1 β をそれぞれ 0.1、0.3 μ g/kg ずつ隔日に腹腔内投与した。52 週目に全てのラットを屠殺、胃を摘出し病理組織学的に検討した。検討項目は、1) 胃癌の発生頻度、2) 胃癌組織型と深達度、3) updated Sydney System に準じた組織学的胃炎（炎症細胞浸潤と腺管萎縮）の程度、4) Proliferation Cell Nuclear Antigen (PCNA) 染色による胃粘膜の細胞増殖活性、5) 胃上皮細胞に対して強い増殖促進作用をもつ Hepatocyte Growth Factor (HGF) の免疫組織染色性である。

〔成 績〕

52 週時、全てのラットが生存し、各群の平均体重に差を認めなかった。

1) 胃癌の発生頻度：第 3 群 (IL-1 β 0.3 μ g/kg 投与) では 20 匹中 14 匹 (70%) で、第 1 群 (対照群) の 20 匹中 4 匹 (20%) に比べて有意な発癌率の上昇を認めた。第 2 群 (IL-1 β 0.1 μ g/kg 投与) では 20 匹中 5 匹 (25%) と有意な差ではなかった。胃癌は炎症細胞浸潤を伴った前庭部に全て生じており、体部には認めなかった。

2) 癌組織型と深達度：発生した胃癌は全て超高分化型あるいは高分化型で、低分化型腺癌の発生はなかった。組織型と深達度に各群間で差を認めなかった。

3) 組織学的胃炎の程度：組織学的な胃炎は前庭部において体部より強く認められた。第3群 (IL-1 β 0.3 μ g/kg 投与) では前庭部、体部ともに炎症細胞浸潤と腺管萎縮が第1群 (対照群) に比べて有意に高度であった。第2群 (IL-1 β 0.1 μ g/kg 投与) では前庭部の炎症細胞浸潤のみが第1群 (対照群) に比べて有意に高度であった。

4) PCNA 染色：前庭部の PCNA labeling index は第1群に比べて、IL-1 β を投与した第2群、第3群では高値を示し、細胞増殖活性が有意に亢進していた。体部では細胞増殖活性に有意差を認めなかった。

5) HGF 染色：前庭部の HGF 染色性は第1群に比べて、IL-1 β を投与した第2群、第3群で用量依存性に増強しており、各群間で有意な差を認めた。体部では HGF 染色性に差がなかった。

〔総括〕

IL-1 β はラット発癌モデルにおいて胃癌発生を促進した。IL-1 β はラット胃粘膜の炎症細胞浸潤と腺管萎縮、HGF 染色性の増強、細胞増殖活性の亢進を惹起した。これによって、胃癌発生が促進されたと考える。本研究の結果は、*Hp* 感染によって胃粘膜で産生される IL-1 β が胃発癌の過程に関与していることを示している。実験動物生体内において炎症性サイトカインの発癌促進効果を証明した初めての研究である。

論文審査の結果の要旨

Helicobacter pylori (*Hp*) 感染による慢性胃炎は胃癌の発生と密接に関与しているが、その感染から発癌に至る機序は未だ充分には解明されていない。胃癌例は健常人に比べて体部の胃炎が強く胃酸の分泌が低下しており、*Hp* 除菌治療によってそれらは著明に改善するが、これには胃粘膜内で産生される強い酸分泌抑制作用を持つ炎症性サイトカインである Interleukin-1 beta (IL-1 β) が関与していると考えられている。本研究は外因性に投与した IL-1 β が酸分泌のみならず胃の発癌に対してどのような影響を与えるかを、実験動物を用いて検討した研究である。発癌剤である *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine (MNNG) を前投与した Wistar 系雄性ラットにおいて、IL-1 β は胃癌発生を用量依存性に促進した。IL-1 β は MNNG 投与ラット胃粘膜に炎症細胞浸潤と腺管萎縮を惹起し、Hepatocyte growth factor 染色性の増強とともに胃粘膜の細胞増殖活性を亢進させることで、胃癌発生を促進したと考えられた。本研究の結果は、*Hp* 感染によって胃粘膜内で産生される IL-1 β が胃発癌の過程に関与していることを示唆している。本研究は実験動物生体内において炎症性サイトカインの発癌促進効果を証明した初めての研究で、学位の授与に値すると思われる。